

Conhecendo o Sars-CoV-2 e a Covid-19

Marília Santini de Oliveira, Aline da Rocha Matos e Marilda Mendonça Siqueira

Neste capítulo são descritos de forma resumida os conhecimentos existentes sobre a etiologia, a epidemiologia, a fisiopatogenia, o quadro clínico, o diagnóstico, tratamento e a prevenção da infecção pelo novo coronavírus. As informações aqui contidas devem ser consideradas em um cenário de conhecimento em construção, portanto dependentes da data em que estamos escrevendo.

CORONAVÍRUS

Os coronavírus (CoVs) pertencem à ordem Nidovirales, família Coronaviridae e subfamília Coronavirinae, e infectam ampla gama de hospedeiros. De acordo com as relações genéticas e filogenéticas entre seus membros, esta subfamília é dividida em quatro gêneros: *alfa* (α), *beta* (β), *gama* (γ) e *delta* (δ). Os membros dos gêneros α e β infectam mamíferos, ao passo que os membros dos gêneros γ e δ infectam principalmente pássaros e, adicionalmente, alguns mamíferos (Cui, Li & Shui, 2019). Atualmente, os CoVs que infectam humanos e causam infecções respiratórias leves são dois α -CoVs (229E e NL63) e dois β -CoVs (OC43 e HKU1). Ocasionalmente, essas infecções podem evoluir para casos graves. Adicionalmente, três distintos β -CoVs, que causam infecções altamente patogênicas em humanos surgiram nas últimas duas décadas, incluindo o primeiramente identificado CoV da síndrome respiratória aguda grave (Sars-CoV), o CoV da síndrome respiratória do Oriente Médio (Mers-CoV) e o mais recentemente descrito Sars-CoV-2, causador da pandemia de Covid-19.

O Sars-CoV-2 pertence ao subgênero *Sarbecovírus*, assim como os Sars-CoV e Mers-CoV. O Sars-CoV-2, porém, foi identificado como um vírus distinto com base na baixa identidade genética com esses outros vírus altamente patogênicos. A identidade

geral de nucleotídeos observada entre o Sars-CoV-2 e o anteriormente descrito Sars-CoV é de 80%, ao passo que a identidade com os Sars-CoVs de morcegos (ZC45 e ZXC21) é de 89% (Chan *et al.*, 2020a; Malik *et al.*, 2020; Gralinski & Menachery, 2020). Além disso, uma identidade de sequência de somente 51% foi identificada entre o Sars-CoV-2 e o Mers-CoV (Ren *et al.*, 2020). Essas análises indicaram, portanto, que o Sars-CoV-2 pode ter se originado de Sars-CoV de morcegos e que outros hospedeiros amplificadores podem ter desempenhado um papel na transmissão de doenças para humanos.

Evolução

Os CoVs dos gêneros α e β evoluem a partir de morcegos, e os γ e δ de pássaros e suínos (Cheng *et al.*, 2007; Woo *et al.*, 2012). Os morcegos também são considerados os hospedeiros naturais para progenitores de CoVs altamente patogênicos em humanos, como Sars-CoV e Mers-CoV (Perlman, 2020) e os reservatórios dos CoVs 229E e NL63 (Graham, Donaldson & Baric, 2013). Previamente à infecção humana, há o envolvimento de hospedeiros animais intermediários, que então transmitem os CoVs para o hospedeiro humano.

No surto de Sars de 2002 a 2003, identificou-se que o Sars-CoV se originou de morcegos, que foram os hospedeiros reservatórios e, posteriormente, infectaram civetas, mamíferos de pequeno porte, que foram os hospedeiros intermediários. Estes, então, incorporaram mudanças na proteína de superfície viral *spike* (S), no seu domínio de ligação ao receptor celular da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), para melhorar sua ligação a este receptor. O vírus adaptado à civeta, durante sua exposição a humanos em mercados de animais vivos, no sul da China, adquiriu subseqüentes adaptações que resultaram na cepa epidêmica (Graham, Donaldson & Baric, 2013), infectando humanos e permitindo, assim, a transmissão entre estes hospedeiros. Esse surto teve mais de 8.000 casos confirmados com mais de 700 mortes, no total, atingindo taxa de mortalidade de quase 10%.

No caso do surto de Mers em 2012, relatado inicialmente na região da Arábia Saudita, foi relatado que os camelos dromedários foram os hospedeiros intermediários. Essa doença teve mortalidade de cerca de 35%.

Relativamente ao Sars-CoV-2, análises do seu genoma identificaram ser este um vírus com sequência recombinante do Sars-CoV oriundo de morcego com outro CoV de origem desconhecida, na região que codifica a proteína S viral que reconhece o receptor ACE2. Algumas hipóteses foram levantadas sobre o provável hospedeiro intermediário

do Sars-CoV-2, se existente (Ji *et al.*, 2020; Zhang, Wu & Zhang, 2020), mas ainda não há definição desse possível animal. Uma vez em humanos, a transmissão de pessoa para pessoa ocorre principalmente por meio de contato direto ou indireto e inalação de gotículas respiratórias.

Os CoVs mais recentemente descritos representam grande ameaça à saúde pública global. A atual pandemia de Covid-19 representa o terceiro surto de CoVs altamente patogênicos em humanos nas últimas duas décadas. Sars-CoV, Mers-CoV e Sars-CoV-2 são exemplos proeminentes de vírus que cruzaram a barreira das espécies, de animais selvagens para humanos.

As experiências prévias com os vários surtos de vírus emergentes conhecidos apontam que a patogenicidade mais alta de um vírus está frequentemente associada a uma transmissibilidade mais baixa. Em comparação com vírus emergentes como ebola, influenza A(H7N9) aviário, Sars-CoV e Mers-CoV, o Sars-CoV-2 tem patogenicidade relativamente menor e transmissibilidade moderada (Chen, 2020).

Características

Desde o surgimento do Sars-CoV-2, muitos esforços vêm sendo feitos para determinar as características deste novo vírus, por meio de estudos de sequenciamento genômico e avaliação das suas estruturas proteicas. A nomenclatura dos CoVs é oriunda da sua semelhança morfológica com a figura de uma coroa, devido às projeções da proteína S viral a partir de sua estrutura, quando os vírus são observados através de microscopia eletrônica. Suas micrografias eletrônicas revelaram um contorno esférico, diâmetro variando de 60 a 140 nm e picos distintos de 9 a 12 nm (Zhu *et al.*, 2020). Esses vírus têm quatro proteínas estruturais, denominadas proteínas S, envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N).

Os CoVs têm material genético composto de ácido ribonucleico (RNA) de fita única, com sentido positivo de leitura, não segmentado, com cerca de 30.000 bases nucleotídicas. O genoma viral é envolto pela proteína N. Os dois terços da extremidade inicial 5' do genoma codificam as poliproteínas pp1a e pp1ab, que são clivadas pelas proteases virais nsp3-PLpro e nsp5-Mpro em 16 proteínas não estruturais, entre elas a RNA polimerase dependente de RNA (RdRP), duas proteases, uma helicase e outras proteínas envolvidas na transcrição e replicação viral (Chan *et al.*, 2020a). As proteínas estruturais S, E, M e N são codificadas no terço restante da extremidade final 3' do genoma, assim como as proteínas acessórias ORF-3a, -3b, -6, -7a, -7b, -8, -9a, -9b, e 10 (Chan *et al.*, 2020a).

Uma característica única do Sars-CoV-2 em relação ao Sars-CoV é a presença de um sítio de clivagem por proteases tipo-furina na sua proteína S (Coutard *et al.*, 2020). A presença desse sítio pode ter alguma relação com o tropismo mais amplo observado por este vírus recente, visto que essas proteases apresentam expressão celular e tecidual generalizada.

A PANDEMIA: EPIDEMIOLOGIA

Em 31 de dezembro de 2019 as autoridades de saúde chinesas relataram para a Organização Mundial da Saúde (OMS) uma epidemia de casos com infecções respiratórias baixas detectada em Wuhan, a maior área metropolitana da província de Hubei, iniciada no início do mesmo mês. Como não foi possível identificar o agente causal da doença, esses primeiros casos foram classificados como “pneumonia de etiologia desconhecida”. O Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e os CDCs locais organizaram um programa intensivo de investigação de surtos. A etiologia dessa doença é agora atribuída a um novo vírus pertencente à família dos coronavírus (CoV), denominado Sars-Cov-2. Em 11 de fevereiro de 2020, o diretor-geral da OMS, dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunciou que a doença causada por esse novo CoV seria denominada Covid-19, sigla de “doença por coronavírus 2019” (Casella *et al.*, 2020).

Esse novo vírus mostrou-se bastante contagioso e se espalhou rapidamente em todo o mundo. Em 30 de janeiro de 2020, de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional, o surto foi declarado pela OMS como emergência em saúde pública de interesse internacional (PHEIC), já disseminada para 18 países, com quatro países relatando transmissão local. Em 28 de fevereiro de 2020 a OMS elevou a classificação da situação como nível muito alto de risco de pandemia e em 11 de março, quando o número de casos de Covid-19 fora da China aumentou 13 vezes e o número de países envolvidos triplicou, com mais de 118.000 casos em 114 países e mais de 4.000 mortes, a instituição declarou uma pandemia da nova doença.

Em uma revisão sistemática sobre a epidemiologia da Covid-19, incluindo 41 artigos identificados nas bases PubMed e de artigos *preprint* (Park *et al.*, 2020), sugere-se que o número de casos dobra em 3 a 7 dias durante todo o período da curva ascendente da epidemia. Nessa mesma revisão constatou-se que o número de reprodução básico (representado como R_0 e referente ao número de novas infecções que uma pessoa infectada pode causar em uma população susceptível) varia de 1,9 a 6,5 em um intervalo serial de 4 a 8 dias.

Informações atualizadas e detalhadas sobre a situação da Covid-19 no mundo são consolidadas e publicadas por diversas instituições, incluindo a OMS ([WHO, 2020a](#)) e a Universidade Johns Hopkins ([Johns Hopkins University, 2020](#)). No Brasil, dados detalhados dos diferentes municípios são publicados pelo Ministério da Saúde ([Brasil, 2020](#)) e pelas secretarias estaduais de Saúde em seus *websites*. Informações sobre outras fontes de dados e aspectos epidemiológicos mais amplos da Covid-19 são compiladas e publicadas pelo Observatório Covid-19 da Fiocruz ([Fiocruz, 2020](#)).

Transmissão

Os estudos realizados até o momento mostram que o Sars-Cov-2 é transmitido de pessoa a pessoa por via respiratória, através de

- contato direto, por gotículas infectadas e fômites disseminados por um indivíduo doente ao tossir, espirrar ou mesmo falar e respirar a menos de 1 metro de distância, resultando na inoculação do vírus em boca, nariz e conjuntiva de um indivíduo susceptível (Liu *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Burke *et al.*, 2020);
- contato indireto, por contaminação das mãos em superfícies e objetos contaminados com secreções respiratórias de um indivíduo infectado e posterior toque nas portas de entrada.

A transmissão por aerossóis aparentemente ocorre apenas durante a realização de procedimentos geradores deste tipo de partícula, não havendo ainda resultados conclusivos de o que mesmo possa ocorrer em outras situações ([CDC, 2020a](#)).

O período de transmissibilidade varia de 1 a 3 dias antes do início dos sintomas (período pré-sintomático) até cerca de 8 dias após o início destes ([CDC, 2020b](#)). Há evidências de que pessoas com infecção assintomática transmitem o vírus, embora com menor efetividade (Kimball *et al.*, 2020; Wan *et al.*, 2020).

PATOGÊNESE E RESPOSTA IMUNE

Os CoVs humanos associados com as infecções mais leves 229E, NL63, OC43 e HKU1 infectam principalmente apenas o trato respiratório superior e causam sintomas relativamente brandos (Fehr & Perlman, 2015). No entanto, Sars-CoV, Mers-CoV e Sars-CoV-2 também podem se replicar no trato respiratório inferior e causar pneumonia, que pode ser fatal. A destruição das células pulmonares causada pela infecção por Sars-CoV-2 desencadeia uma resposta imune local, recrutando macrófagos e monócitos que respondem à infecção, liberando citocinas e iniciando as respostas imunes adaptativas

dos linfócitos T e B. Na maioria dos casos, esse processo é capaz de resolver a infecção. No entanto, em alguns casos, ocorre uma resposta imune ineficiente, que pode causar uma doença pulmonar grave e até mesmo uma patologia sistêmica.

Após infectar um novo hospedeiro, o vírus replica-se principalmente nas células do trato respiratório superior e inferior, além do gastrointestinal. O Sars-CoV-2 utiliza ACE2, expressa nos pulmões, coração, intestinos, rins, entre outros órgãos (Yan *et al.*, 2020), como seu receptor de entrada celular, e esta ligação tem afinidade de 10 a 20 vezes maior do que a ligação com o Sars-CoV (Wrapp *et al.*, 2020, Walls *et al.*, 2020). Em seguida, ocorre a fusão entre as membranas virais e celulares, com subsequente liberação do genoma viral no citoplasma e as posteriores etapas de replicação até a formação de novas partículas virais prontas para infectar novas células.

Nesse primeiro momento, nas células infectadas, inicia-se a resposta imune inata, correspondente a uma ação antiviral do organismo infectado. Nessa resposta, ocorre ativação da via de interferon do tipo I (IFN-I), fundamental para fornecer proteção eficiente contra infecções virais, que se inicia após o reconhecimento do material genético viral, no citoplasma, pelos sensores celulares do hospedeiro (Streicher & Jouvenet, 2019). Ao final dessa cascata de ativação de IFN, é feita a indução da expressão de centenas de genes induzidos por IFN (ISGs) (Schoggins, 2019), que, juntamente com outras moléculas controladas por IFN, incluindo citocinas pró-inflamatórias, podem atuar desde inibindo diretamente a replicação viral até recrutando e ativando outras células do sistema imune (Makris, Paulsen & Johansson, 2017). Uma resposta IFN-I robusta, oportuna e localizada é necessária como primeira linha de defesa contra a infecção viral, por promover a eliminação do vírus, induzir reparação tecidual e desencadear a consequente resposta imunológica adaptativa prolongada contra os vírus. Entretanto, as respostas induzidas por IFN-I requerem um ajuste fino, pois sua ativação exacerbada pode ser prejudicial ao hospedeiro, visto que a produção sistêmica, duradoura e não controlada de IFN-I pode levar ao surgimento de doenças inflamatórias.

Geralmente, o Sars-CoV-2 induz a resposta imunológica inata via IFN-I de forma moderada, em comparação com outros vírus respiratórios de RNA (Chu *et al.*, 2020; Blanco-Melo *et al.*, 2020) e com Sars-CoV e Mers-CoV, que já são naturalmente indutores fracos desta resposta, em células humanas (Spiegel *et al.*, 2005; Chan *et al.*, 2013). Os níveis séricos de IFN-I em pacientes infectados são baixos, apesar de haver detecção da expressão dos ISGs (Chan *et al.*, 2020b; Hadjadj *et al.*, 2020). Uma das explicações para essa baixa indução é que os CoVs, incluindo o Sars-CoV-2, desenvolveram várias estratégias para escapar e neutralizar sua detecção

pelo sistema imune inato e consequente ação antiviral de IFN-I (Chan *et al.*, 2020b; Blanco-Melo *et al.*, 2020; Hadjadj *et al.*; 2020).

Na maioria dos indivíduos, as células recrutadas eliminam a infecção no pulmão. Em seguida, a resposta imune diminui e os pacientes se recuperam. No entanto, em alguns casos ocorre uma resposta imune ineficiente e replicação elevada do Sars-CoV-2, com liberação excessiva de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, fenômeno conhecido como “tempestade de citocinas”, mediando a inflamação pulmonar generalizada (Tay *et al.*, 2020). Além disso, pode haver infiltração desenfreada de células inflamatórias no sítio de infecção, através do recrutamento pulmonar de células imunes do sangue e da infiltração de linfócitos nas vias aéreas, e associação com linfopenia nos pacientes com Covid-19 (Guan *et al.*, 2020, Qin *et al.*, 2020). Por conseguinte, podem ser gerados imunopatologia pulmonar e dano alveolar difuso, incluindo descamação de células alveolares, formação de membrana hialina e edema pulmonar, além de extravasamento vascular que pode resultar em danos a múltiplos órgãos do hospedeiro.

Indivíduos idosos e com comorbidades têm maior probabilidade de desenvolver essa resposta imunológica ineficiente que causa a patologia grave e deficiência em erradicar o patógeno com sucesso. As razões exatas para esse fenômeno não são claras, embora possam estar relacionadas com o envelhecimento do microambiente pulmonar causando alteração da maturação de células imunes e consequente ativação defeituosa dos linfócitos T (Zhao *et al.*, 2011).

Na resposta imune adaptativa, na qual são gerados anticorpos que reconhecem o vírus, além da eliminação do vírus e das células infectadas, as respostas séricas de linfócitos T e B contra o Sars-CoV-2 podem ser detectadas a partir de alguns dias após a infecção (Thevarajan *et al.*, 2020). Entretanto, em pacientes com Covid-19 grave, foi identificada uma relação com a exaustão de células T, na qual estas células relevantes para a eliminação do vírus perdem sua capacidade proliferativa e citotóxica, levando eventualmente à sua eliminação (Zheng *et al.*, 2020). Além disso, é provável que os anticorpos gerados sejam eficazes contra o Sars-CoV-2, mas ainda não se sabe se esses pacientes são suscetíveis a reinfecção, das quais há relatos esporádicos. Os estudos para avaliar a eficiência e persistência dos anticorpos sintetizados nos pacientes, de acordo com a gravidade da doença clínica manifestada, ainda estão sendo conduzidos, e informações mais conclusivas serão geradas futuramente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

O período de incubação da Covid-19 é em média de 5 a 6 dias, podendo se prolongar por 14 dias, e o espectro clínico da infecção pelo Sars-Cov-2 é bastante variável, englobando casos assintomáticos, quadros leves sem sintomas respiratórios, doença respiratória leve, moderada e grave, sépsis com disfunção de múltiplos órgãos e óbito (WHO, 2020).

Uma revisão sistemática sobre o assunto registra que de 6 a 41% dos infectados não apresentam sintomas, com uma estimativa média de 16% (Byambasuren *et al.*, 2020). Entre os pacientes sintomáticos estima-se que 40% apresentam quadros leves, 40% moderados, cerca de 15% doença grave com necessidade de suporte ventilatório e 5% desenvolvem quadro crítico como sepsis, choque, tromboembolismo e/ou falência de múltiplos órgãos.

Os sintomas mais frequentemente relatados por pacientes com Covid-19 são febre, tosse, fadiga, anorexia, dispneia, mialgia, dor de garganta, congestão nasal, cefaleia, anosmia e ageusia (WHO, 2020). Outras manifestações são descritas com menor frequência, incluindo neurológicas (encefalopatia, delírio, agitação, meningoencefalite, ansiedade e depressão), embolia pulmonar, síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral (WHO, 2020).

Há poucos dados sobre o quadro clínico da doença em populações específicas. Em crianças há evidências de que tenham manifestações mais leves que os adultos, embora recentemente tenham sido identificados quadros de uma síndrome hiperinflamatória com falência de múltiplos órgãos e choque nessa população. Mulheres grávidas aparentemente não apresentam quadros diferentes daqueles de adultas não grávidas em idade reprodutiva.

Algumas condições estão associadas a maior risco de doença grave e morte, incluindo idade maior de 60 anos, obesidade, tabagismo, doenças como diabetes, hipertensão arterial, doença pulmonar crônica e neoplasias. Em pacientes com Covid-19 alguns parâmetros clínicos e laboratoriais também parecem associados a pior evolução, como níveis séricos de proteínas inflamatórias e alterações da coagulação.

DIAGNÓSTICO

Devido à inexistência de sintomas clínicos capazes de diferenciar a doença provocada pelo vírus Sars-CoV-2 daquelas provocadas por outros vírus respiratórios, o diagnóstico laboratorial é a alternativa possível para o diagnóstico conclusivo. O diagnóstico precoce de indivíduos apresentando ou não sinais e/ou sintomas relacionados a infecção pelo

coronavírus permite rápida intervenção terapêutica e o seguimento de contatos, possibilitando melhor controle da disseminação do vírus.

O ensaio laboratorial recomendado pela OMS e pelo Ministério da Saúde é o ensaio de RT-PCR em tempo real, que detecta a presença do vírus em secreções respiratórias. Esse teste é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da Covid-19. Os testes sorológicos visam a identificar a presença de anticorpos contra o vírus e podem ser em formato de testes rápidos imunocromatográficos ou testes tradicionais como Elisa ou quimioluminescência. Outro ensaio como a detecção de antígenos virais (por Elisa, testes rápidos ou imunofluorescência) ainda não é recomendado para o diagnóstico. A dinâmica da produção e excreção das proteínas virais ainda não está completamente estabelecida e esses testes frequentemente apresentam sensibilidade menor do que os ensaios moleculares.

Detecção de material viral

Para o diagnóstico por RT-PCR em tempo real, o espécimen clínico preconizado pela OMS e pela Rede de Vigilância do Ministério da Saúde é o *swab* de naso e/ou orofaringe, visando a obter as células epiteliais do trato respiratório superior infectadas com o vírus.

A detecção viral por RT-PCR em tempo real identifica os casos na sua fase inicial, indicando que o indivíduo está com a infecção pelo Sars-CoV-2 sintomática ou assintomática.

No momento, é possível estabelecer que o vírus pode ser detectado pelo menos 48 horas antes do início dos sintomas até 12-14 dias (ao menos 6-7 dias) após. No entanto, a persistência viral foi descrita por períodos mais longos, dependendo da gravidade da doença, com uma mediana de 20 dias em pacientes hospitalizados. Como a metodologia de RT-PCR em tempo real detecta parte do genoma viral, essa detecção prolongada não significa necessariamente vírus infectivo.

Recomenda-se a testagem de todos os contatos próximos de um caso positivo. Devido ao potencial de transmissão de pessoas assintomáticas ou pré-sintomáticas, é importante que contatos de indivíduos positivos sejam rapidamente identificados e testados. Embora um resultado negativo nesses indivíduos não exclua a possibilidade de que ele esteja no período de incubação viral, sem que ainda seja possível detectar o vírus.

Testes sorológicos

Os testes sorológicos detectam anticorpos (IgM, IgA ou IgG) gerados como parte da resposta imune individual contra o vírus da Covid-19. Estes testes apresentam grandes diferenças em sensibilidade e especificidade, dependendo do formato do teste (teste

rápido ou tradicional, como Elisa ou quimioluminescência) e do *kit* comercial utilizado. Em geral, os anticorpos IgM ou IgG são detectáveis somente após a primeira semana de início dos sintomas clínicos, em aproximadamente 50% dos casos, aumentando após a segunda semana, e em torno do dia 14, 90% dos pacientes podem apresentar anticorpos detectáveis por Elisa. Essa detecção somente indica que houve um contato prévio com o vírus, mas não permite definir o momento em que tal contato ocorreu.

Os testes sorológicos ainda não são considerados testes de diagnóstico individual e seus resultados devem ser interpretados cuidadosamente de acordo com as informações clínicas, os resultados de outros testes e o contexto epidemiológico. No momento, a implementação destes testes deveria estar direcionada principalmente para pesquisas epidemiológicas e de soroprevalência (Paho, 2020; CDC, 2020b).

TRATAMENTO

O tratamento da Covid-19 é basicamente sintomático e de suporte, de acordo com as manifestações clínicas apresentadas. Informações e recomendações detalhadas sobre as linhas de cuidado com os pacientes com Covid-19 podem ser encontradas no guia de manejo clínico publicado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020c)

Centenas de compostos novos e já disponíveis comercialmente foram pesquisados em estudos pré-clínicos para avaliar atividade antiviral, antitrombótica e/ou imunomoduladora; alguns poucos chegaram a ensaios clínicos, muitos dos quais ainda em andamento. Até o momento não há resultados conclusivos provenientes de estudos clínicos.

PREVENÇÃO

Atualmente estão disponíveis apenas medidas não farmacológicas de prevenção, com as quais se objetiva evitar a transmissão de uma pessoa infectada para outra susceptível. Essas medidas baseiam-se em:

1. Distanciamento físico;
2. Uso de barreiras em frente à boca e ao nariz (como máscaras e protetores faciais);
3. Diagnóstico precoce e isolamento dos infectados, sejam sintomáticos, pré-sintomáticos ou assintomáticos.

Medidas coletivas de isolamento social foram determinadas por diversos países, desde o fechamento de escolas e de locais de vendas de produtos e de serviços não essenciais até o *lockdown* completo, com interdição de vias de acesso. Essas políticas visam principalmente a achatar a curva de casos a fim de evitar o colapso dos serviços

de saúde e oferecer proteção especial a indivíduos com maior risco de ter casos graves de Covid-19, como os mais velhos e os portadores de doenças crônicas. Informações sobre a resposta dos diferentes países à pandemia podem ser vistas em relatórios publicados pela OMS (WHO, 2020d).

Desde a declaração da pandemia, diversos grupos de pesquisadores estão realizando estudos em busca de uma vacina contra o vírus, havendo mais de duas centenas de produtos candidatos até o momento, em diferentes fases de desenvolvimento. Painéis sobre esse assunto são publicados por algumas instituições em *websites*, como, por exemplo, <<https://www.covid-19vaccinetracker.org>> e <<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>>.

* * *

Como dito na introdução, as informações contidas neste capítulo devem ser consideradas em um cenário de conhecimento em construção, portanto dependentes da data em que estamos escrevendo. O conhecimento sobre as diversas dimensões da enfermidade cresce velozmente no mundo todo e também no Brasil, mostrando o engajamento e o dinamismo da ciência que, praticamente em tempo real, produz conhecimentos fundamentais para um enfrentamento eficaz e equitativo dos grandes desafios impostos ao mundo pela pandemia da Covid-19.

REFERÊNCIAS

BLANCO-MELO, D. *et al.* Imbalanced host response to Sars-CoV-2 drives development of Covid-19. *Cell*, 181: 1.036, 2020.

BURKE, R. M. *et al.* Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed Covid-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(9): 245-246, 2020.

BYAMBASUREN, O. *et al.* Estimating the extent of true asymptomatic Covid-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis (preprint). *MedRxiv*, 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097543v1>>. Acesso em: 4 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br>>. Acesso em: 18 set. 2020.

CASCELLA, M. *et al.* Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (Covid-19). Last update: August 10, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>>. Acesso em: 18 set. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with Covid-19*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2020a. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>>. Acesso em: 4 jun. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Overview of testing for Sars CoV2, 2020b. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>>. Acesso em: 14 ago. 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes and Infections*, 9: 221-236, 2020a.

CHAN, J. F. W. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10.223): 514-523, 2020b.

CHAN, R. W. Y. *et al.* Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures. *Journal of Virology*, 87: 6.604-6.614, 2013.

CHEN, J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV – a quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and Infection*, 22(2): 69-71, 2020.

CHENG, V. C. C. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 20: 660-694, 2007.

CHU, H. *et al.* Comparative replication and immune activation profiles of Sars-CoV-2 and Sars-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of Covid-19. *Clinical Infectious Disease*, 71(6): 1.400-1.409, 2020.

COUTARD, B. *et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, 176: 1047.42, 2020.

COVID-19 VACCINE TRACKER. Site. Disponível em: <<https://www.covid-19vaccinetracker.org/>>. Acesso em: 18 set. 2020.

CUI, J.; LI, F. & SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews. Microbiology*, 17: 181-192, 2019.

FEHR, A. R. & PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: methods and protocols*, 1.283: 1-23, 2015.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Observatório Covid-19: observação para ação. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/observatorio-covid-19>>. Acesso em: 18 set. 2020.

GRAHAM, R. L.; DONALDSON, E. F. & BARIC, R. S. A decade after Sars: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nature Reviews. Microbiology*, 11: 836-848, 2013.

GRALINSKI, L. E. & MENACHERY, V. D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12: 135, 2020.

GUAN, W. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382: 1.708-1.720, 2020.

HADJADJ, J. *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *Science*, 369: 718-724, 2020.

JOHNS HOPKINGS UNIVERSITY. Covid-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 18 set. 2020.

- Jl, W. *et al.* Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92: 433-440, 2020.
- KIMBALL, A. *et al.* Asymptomatic and presymptomatic Sars- CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(13): 377-381, 2020.
- LI, Q. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 382(13): 1.199-1.207, 2020.
- LIU, J. *et al.* Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(6): 1.320-1.323, 2020.
- MAKRIS, S.; PAULSEN, M. & JOHANSSON, C. Type I interferons as regulators of lung inflammation. *Frontiers in Immunology*, 8: 1, 2017.
- MALIK, Y. S. *et al.* Emerging novel coronavirus (2019-nCoV): current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *The Veterinary Quarterly*, 40: 68-76, 2020.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Laboratory diagnosis for the detection and diagnosis of Covid-19 Infection, 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/I0665.2/52458/PAHOIMSPHECOVID-19200038_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 18 set. 2020.
- PARK, M. *et al.* A systematic review of Covid-19 epidemiology based on current evidence. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4): 967, 2020.
- PERLMAN, S. Another decade, another coronavirus. *The New England Journal of Medicine*, 382: 760-762, 2020.
- QIN, C. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with Covid-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Disease*, 2020.
- REN, L. L. *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*, 133: 1.015-1.024. 2020.
- SCHOGGINS, J. W. Interferon-stimulated genes: what do they all do? *Annual Review of Virology*, 6: 567-584, 2019.
- SPIEGEL, M. *et al.* Inhibition of Beta interferon induction by severe acute respiratory syndrome coronavirus suggests a two-step model for activation of interferon regulatory factor 3. *Journal of Virology*, 79(4): 2.079-2.086, 2005.
- STREICHER, F. & JOUVENET, N. Stimulation of innate immunity by host and viral RNAs. *Trends in Immunology*, 40: 1.134-1.148, 2019.
- TAY, M. Z. *et al.* The trinity of Covid-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews. Microbiology*, 20: 363-374, 2020.
- THEVARAJAN, I. *et al.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe Covid-19. *Nature Medicine*, 26: 453-455, 2020.
- WALLS, A. C. *et al.* Structure, function, and antigenicity of the Sars-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell*, 181: 281-292.e6, 2020.

- WANG, Y. *et al.* Characterization of an asymptomatic cohort of Sars-COV- 2 infected individuals outside of Wuhan, China. *Clinical Infection Disease*, 2020.
- WOO, P. C. Y. *et al.* Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus* and avian coronaviruses as the gene source of *Gammacoronavirus* and *Deltacoronavirus*. *Journal of Virology*, 86: 3.995-4.008, 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical management of Covid-19 interim guidance, 2020a. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>>. Acesso em: 18 set. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Coronavirus Disease (Covid-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 18 set. 2020b.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical management of Covid-19: interim guidance, 27 May 2020c. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>>. Acesso em: 18 set. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Coronavirus disease (Covid-19) pandemic. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 18 set. 2020d.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Draft landscape of Covid-19 candidate vaccines. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>>. Acesso em: 18 set. 2020e.
- WRAPP, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6.483): 1.260-1.263, 2020.
- YAN, R. *et al.* Structural basis for the recognition of Sars-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6.485): 1.444-1.448, 2020.
- ZHANG, T.; WU, Q. & ZHANG, Z. Probable Pangolin origin of Sars-CoV-2 associated with the Covid-19 outbreak. *Current Biology*, 30: 1.346-1.351.e2, 2020.
- ZHAO, J. *et al.* Age-related increases in PGD 2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 121: 4.921-4.930, 2011.
- ZHENG, H.-Y. *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in Covid-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*, 17: 541-543, 2020.
- ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382: 727-733, 2020.